Zur Frage des Einflusses von NNR-Gesamtextrakten auf den Strahlenkater

ULRICH HARTMANN

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0085

Aus der ersten Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

ZUR FRAGE DES EINFLUSSES VON NNR-GESAMTEXTRAKTEN AUF DEN STRAHLENKATER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Hartmann

aus

München

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dozent Dr. med. habil. H.-J. Soost
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Bickenbach
Dekan:	Prof. Dr. med. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1968

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK · 8 München 13 · Telefon 597 397 [52 46 07]

Franz und Irene Reimann gewidmet

Zur Frage des Einflusses von NNR-Gesamtextrakten

auf den Strahlenkater

GLIEDERUNG

I. Der Strahlenkater;

Theorien über die Entstehungsursachen:

(1) Das Histamin
(2) Das vegetative Nervensystem
(3) Die Hypophyse
(4) Die Nebennierenrinde

Der jeweilige Stand der klinischen Erprobung

ad (1)
(2)
(3)
(4)

II. Die Durchführung des Versuchs

(1) Untersuchungsmethode. Stichprobe der Versuchspersonen.
(2) Die Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms
(3) Das Präparat CORTIGARANT; zusätzliche "erlaubte" und "unerlaubte" Medikamente

III. Ergebnisse des Versuchs

(1) Anamnestische Daten
(2) Schätzskalenwerte (scores)

(a) Der KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test
(b) Der 4-Felder-Tafel-Test
(c) Spezifizierter 4-Felder-Tafel-Test

(3) Der Eindruck des Untersuchenden

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

Zur Frage des Einflusses von NNR-Gesamtextrakten auf den Strahlenkater

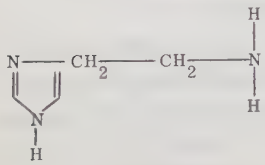
I. Seit ihrer Einführung vor über 50 Jahren ist die Strahlenbehandlung gynäkologischer Karzinome durch ständige Verfeinerung der Methodik - insbesondere der Dosierung und Lokalisation - zu entscheidender Bedeutung gelangt. Dies gilt vor allem auch für das häufigste Neoplasma des weiblichen Genitale, das Kollum-Karzinom (Anteil über 50 %); denn trotz der Erfolge von cytologischer und kolposkopischer Früherkennung kommt über die Hälfte der Patientinnen erst in den inoperablen Stadien III und IV zur Behandlung (SOOST).

Eine häufige Komplikation der Radium-Röntgen-Therapie ist der Strahlenkater, dessentwegen die Behandlung nicht selten aufgeschoben oder sogar abgebrochen werden muß. Er ist Ausdruck einer Vielfalt strahlenbiologischer Reaktionen; humorale, endokrine und neurovegetative Störungen sind am Entstehen beteiligt, und mit Sicherheit spielen auch Eiweiß-Zerfallsprodukte des sich auflösenden Tumors eine Rolle (MORCZEK und NEUMEISTER, 1963). Seine Symptome sind:

Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Schlafstörung, Schwindel, Obstipation und Blähungen.

Zu den wohl wichtigsten Theorien über die Entstehungsursachen gehören:

(1) Jede Körperzelle speichert Histamin, ein im intermediären Stoffwechsel aus Histidin entstehendes biogenes Amin. Es fördert u.a. Magensaftsekretion und Peristaltik und hat eine stark entzündungserregende Wirkung. Beim strahlenbedingten, massenhaften Zelluntergang erfolgt eine starke Histaminausschüttung aus dem Gewebe ins Blut mit den erwähnten Auswirkungen (ELLINGER 1951).



HISTAMIN

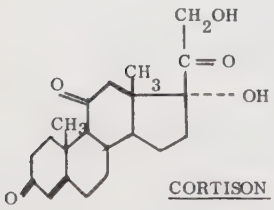
(2) Die ganglionären und peripheren Synapsen des vegetativen Nervensystems werden durch das Strahlengeschehen direkt und indirekt beeinflußt. Die Erregungswelle läuft vom Endapparat des Gefäßnervensystems über den Hirnstamm und wirkt auf die dort lokalisierten vegetativen Zentren (VIETEN 1949, STURM 1941).

(3) Die Hypophyse, Umschaltstelle nahezu aller endokriner Wechselwirkungen, wird sowohl direkt humoral, als auch durch die auf dem Blut- oder Nervenwege erregten hypothalamischen vegetativen Zentren zu verstärkter glandotroper Aktivität stimuliert (BARGMANN 1955).

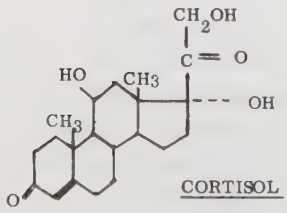
(4) Die Nebenniere liegt bei der Strahlenbehandlung in einem Spektrum verschiedenster Noxen (FREYER 1959):

(a) Durch unvermeidbare Streustrahlungen, erklärlich aus der anatomischen Nachbarschaft zu den erkrankten Organen, entstehen Parenchymschäden, die eine relative Insuffizienz ihrer endokrinen Leistungen hervorrufen können.

(b) Bei den verschiedensten Belastungen - und damit auch bei zelltötenden, penetrierenden, ionisierenden Strahlen - reagiert die Nebennierenrinde durch vermehrten Ausstoss insbesondere von Glukokortikoiden (Cortison, Hydrocortison=Cortisol), die vornehmlich das lymphatische System und den Zuckerstoffwechsel beeinflussen. Im Gegensatz zu den Mineralokortikoiden besitzen sie eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung. Die strahlenbedingte stress-Situation löst also ein von Hypophyse und Nebennierenrinde gesteuertes "allgemeines Adaptationssyndrom" mit



CORTISON



CORTISOL

Alarmphase
Widerstandsphase
Erschöpfungsphase

aus (SELYE 1950/51); der Organismus versucht, der unphysiologischen metabolischen und vegetativen Situation mit verstärkten Stoffwechselleistungen zu begegnen.

(c) Auch der stress des Grundleidens, das ja schwerwiegender Natur ist, löst das Adaptationsgeschehen aus.

Die Theorien zur Entstehung der allgemeinen Strahlenkrankheit hatten zahlreiche Experimente und Therapieversuche zur Folge.

ad (1): Das im gesamten Körper übermäßig vorhandene, entzündungserregende Histamin kann durch Antihistaminika unwirksam gemacht werden. Es sind dies Substanzen von ähnlichem chemischen Grundgerüst wie das Histamin selbst; auf dem Wege der kompetitiven Hemmung blockieren sie die Histaminrezeptoren im Gewebe. Seit fast 10 Jahren wird an der 1. Frauenklinik der Universität München der Strahlenkater mit Antihistaminika (vornehmlich ANDANTOL, HOMBURG) behandelt. Zahlreiche Autoren (z.B. KLEIBEL 1962, MORCZEK und NEUMEISTER 1963) weisen auf erfreuliche klinische Ergebnisse hin, wenn auch mit unzureichender statistischer Objektivierung. Andere bezeichnen die Rolle des Histamins als unbedeutend (KLISS, KLOUWEN, MIGHURST).

ad (2): Die Störungen des Vegetativums können oft durch Präparate wie "PSYQUIL" (SQUIBB) und "VALIUM" (ROCHE) günstig zentral beeinflußt werden, zumal sie einen schlaffördernden und antiemetischen Effekt aufweisen.

ad (3): Von geringer therapeutischer Bedeutung scheint in diesem Zusammenhang die Gabe von Hypophysenhormonen zu sein. Immerhin hat man schon vor über 40 Jahren den Strahlenkater erfolgreich mit ACTH bekämpft (HIRSCH 1923), und WISKEMANN kann eine signifikante Verlängerung der Lebensdauer von ACTH-behandelten, abdominalbestrahlten Meerschweinchen exakt nachweisen (1960).

ad (4) Die meisten, aber auch die widersprüchlichsten Beiträge zur Strahlenkaterproblematik beschäftigen sich mit der Nebennierenrinde bzw. der NNR-Steroidtherapie. Die ablehnenden Urteile stammen allerdings weitgehend aus einer Zeit (z.B. BACQ und ALEXANDER 1958), als nur verunreinigte Steroide zur Verfügung standen; häufig beeinträchtigten unerwünschte Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie und Wasserretention die Ergebnisse (CRAMER 1955).

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß die Folge der Bestrahlung eine signifikante Steigerung der Steroidexkretion im Harn einsetzt, insbesondere wenn die Nebennierenregion betroffen wird. Adrenoprive Tiere sind außerordentlich wenig strahlenresistent; Corticoidinjektionen post irradationem steigern die Resistenz auf normales Ausmaß (COMSA 1965).

Die in diesem Zusammenhang bedeutsamste Wirkungsbereiche der NNR-Steroide dürften sein:

a) Förderung von Kohlenhydratresorption und Glukoneogenie
b) Einschmelzung und Verwertung übermäßig anfallender Proteine im Sinne der Katabolie
c) Stärkung des reticuloendothelialen Systems
d) Entzündungshemmende Wirkung

Es lag daher nahe, den Organismus bei der Abwehr der stress-Lage mit einer Steroid-Substitution zu unterstützen.

Zahlreiche Autoren berichten vom Erfolg klinischer Erprobung, so KÄRCHER 1959 (mit VOLON, HEYDEN), FREYER 1959 (mit DELTA-CORTRIL, PFIZER) und KLEIBEL 1962 (mit dem Kombinationspräparat ADEPTOLON, DIWAG). In der Strahlenabteilung der 1. Frauenklinik der Universität München behandelt RIES seit mehreren Jahren den Strahlenkater erfolgreich mit NNR-Steroiden (CORTIGARANT, HORMON-CHEMIE).

Die durchschnittliche Applikationsmenge lag bei 10 mg/Tag. Die Erfolgsberichte stützen sich auf eine allgemeine Wertung der Ergebnisse von Prophylaxe und Therapie ohne exakte Fundierung durch statistische Unterlagen. Deshalb wurde im oben genannten Institut während eines Zeitraumes von 9 Monaten das Präparat CORTIGARANT einem Doppelblindversuch an 66 Patientinnen unterzogen. Die Ergebnisse wurden mit interferenzstatistischen Methoden ausgewertet.

II. (1) Es wurde als Hypothese angenommen, daß CORTIGARANT-Gaben eine günstige Wirkung auf den Strahlenkater ausüben; diese Hypothese sollte mit Hilfe eines statistisch auswertbaren Versuchs überprüft werden. Zu diesem Zweck wurden 2 Versuchsgruppen gebildet (eine Placebo- und eine Wirkstoffgruppe) und in Bezug auf

die wesentlichen Symptome verglichen. Diese Anordnung ermöglicht eine statistische Überprüfung, ob der bei unseren Stichproben aufgetretene Unterschied noch mit der O-Hypothese (H_o, d.h. kein Unterschied zwischen beiden Gruppen) vereinbar ist. Im anderen Falle wird die oben erwähnte Alternativ-Hypothese (H_1) zutreffen.

Das Experiment war als Doppelblindversuch geplant. Die Zufallszuordnung zu den beiden Gruppen wurde mit Hilfe des Alphabets vorgenommen; Patientinnen mit den Familiennahmen-Anfangsbuchstaben von A-K erhielten Charge 1 (Placebo), solche von L-Z Charge 2 (Wirkstoff). Weder die Patientinnen noch der Untersuchende wußten, welche Charge den Wirkstoff erhielt.

Die Symptome des Strahlenkaters, mit deren Hilfe die therapeutische Wirkung des Präparats ermittelt werden sollte, wurden durch Schätzskalen (rating scales) präzise erfaßt. Die Stärke der Beschwerden konnte mit Werten von 0 - 4 differenziert ausgedrückt werden.

(2) Für den Test wurden ausschließlich Frauen mit Kollumkarzinom herangezogen; dieses eignet sich wegen seiner Häufigkeit und der relativ genauen Klassifizierungsmöglichkeit in seine 4 Stadien am besten für eine statistisch geführte Erprobung. Die Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms umfaßt - je nach Stadium - 12 bis 24 Bestrahlungen an verschiedenen Tagen zu 2 Feldern à 250 - 300 r; hinzu kommt die Verabreichung von 3 Radiumeinlagen im Abstand von ca. 14 Tagen mit je 16 - bis 24-stündiger Liegezeit. Die Einlagen sind im allgemeinen Stift-Platten-Kombinationen, die mit radioaktivem Radiumsulfat oder Mesothorium gefüllt sind; die β - und γ - Strahlen dieser Isotope erzeugen eine Stundendosis an Blase und Rektum von 6000 bis 8000 r. Das Schema der gesamten Behandlung wird individuell nach Tumorausdehnung, Strahlensensibilität und Ansprechen des Tumors auf die Bestrahlung variiert. Nach einer Zwischenuntersuchung während der Behandlung wird die endgültige Dosis festgelegt (RIES).

(3) Bei dem zu testenden Präparat handelt es sich um ein Suppositorium, das als Wirkstoff gereinigten Lipidgesamtextrakt aus aktivierten Nebennierenrinden enthält. Das Steroidgemisch entspricht etwa dem physiologischen Vorkommen in der NNR und umfaßt:

Cortison
Hydrocortison
Corticosteron
11 - Dehydro - Corticosteron
17 - Oxy - 11 - Desoxycorticosteron
Aldosteron
11 - Desoxy - Corticosteron.

Durch biochemische, papierchromatographische und biologische Methoden konnte eine qualitative und quantitative Standardisierung auf 2 mg Gluko- und 1 mg Mineralocorticoide je Suppositorium erzielt werden.

Diese Dosis wurde zweimal täglich gegeben, so daß die Tagesmenge 6 mg betrug. Die Verabreichung erstreckte sich über die gesamte Dauer der Strahlenbehandlung. Als zusätzliche, "erlaubte" Medikamente kamen zur Anwendung:

Analgetika + Spasmolytika
Hypnotika
Herz-Kreislauf-Präparate
Laxantien
Antidiarrhoika.

Sie wurden mit 0 - 3 Normaldosen/Tag registriert.

Patientinnen, denen auf Grund schwerster Symptome "unerlaubte" Medikamente (NNR-Präparate, Antiemetika, Antihistaminika) verabreicht werden mußten, wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Anamnestische Daten und Schätzskalenwerte wurden von demselben Untersuchenden ermittelt und in vorgefertigten Fragebogen festgehalten (1 Exemplar des Fragebogens im Anhang).

III. (1) Es kamen 66 Patientinnen mit Kollumkarzinom zur Untersuchung. 5 Fälle konnten wegen Verabreichung "unerlaubter" Medikamente nicht ausgewertet werden; 4 davon gehörten der Placebo-Gruppe an. Die Tabellen 1 und 2 zeigen die anamnestischen Daten der verbleibenden 61 Versuchspersonen.

Tab. 1, Anamnestische Daten

Verteilung von Altersgruppe und endokrinem Status

Behandlung	Anzahl d. Versuchs-Personen	Alter: Bereich	Alter: Medianwert	Endokriner Status: Geschlechtsreife (= 0)	Endokriner Status: Klimakterium (= 1)	Endokriner Status: Nach Menopause (= 2)	Arithm. Mittel
Placebo	28	35-76	55	7	1	20	1,46
Wirkstoff	33	33-76	57	6	3	24	1,54
Gesamt	61	33-76	57	13	4	44	1,50

Tab. 2, Anamnestische Daten

Verteilung von Allgemeinzustand und klinischem Stadium des Kollumkarzinoms

Behandlung	Anzahl der Versuchs-Personen	Allgemeinzustand: gut (= 0)	mäßig (= 1)	stark reduz. (= 2)	kachekt. (= 3)	Arithm. Mittel	Klin. Stadium d. Kollum-Karz. I	II	III	IV	Arithm. Mittel
Placebo	28	21	5	2	0	0,32	2	13	13	0	2,39
Wirkstoff	33	19	13	1	0	0,45	4	8	18	3	2,60
Gesamt	61	40	18	3	0	0,39	6	21	31	3	2,50

Die zentrale Tendenz in beiden Behandlungsgruppen wird durch das arithmetische Mittel ausgedrückt; wegen der Schiefe der Altersverteilung empfiehlt sich hier statt des arithmetischen Mittels die Angabe des Medianwerts.

Die Zahlen zeigen, daß Placebo- und Wirkstoffgruppe bezüglich Alter und endokrinem Status homogen aufgebaut sind. Die geringen Unterschiede dürften zufällig sein.

Bei relativ kleinen Stichproben kann sich trotz Zufallszuordnung der Behandlungsgruppen eine starke Diskrepanz zwischen den relevanten Parametern ergeben. So zeigen sich in Bezug auf Allgemeinzustand und Stadium des Karzinoms beträchtliche Unterschiede; die Wirkstoffgruppe umfaßt mehr schwere Fälle. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant abgesichert ($p = 0,05$). Wegen der Inhomogenität der Versuchsgruppen in diesen beiden anamnestischen Kriterien werden spätere Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sein.

(2) a. Zuerst wurden die Werte für die einzelnen Versuchspersonen dadurch erstellt, daß man die Schätzskalenwerte über die 36 Tage aufsummierte. Da diese Summenwerte z.T. schief, z.T. sogar extrem schief verteilt sind, wurde innerhalb jeder Gruppe über sämtliche Symptome aufaddiert.
Es ergaben sich folgende Medianwerte für die Summe der Symptome:

Gruppe 1	Gruppe 2
(Placebo)	(Wirkstoff)
M = 32,00	M = 30,91

Für die in gleicher Weise aufsummierten "erlaubten" Medikamente erhielten wir folgende Medianwerte:

Gruppe 1	Gruppe 2
M = 24,40	M = 27,00

Der Unterschied der Medianwerte ist nicht signifikant (KOLMOGOROFF - SMIRNOFF - Test).

b. Ein differenzierteres Bild hätte sich bei der Auswertung der einzelnen Symptome ergeben können. Wegen der extremen Schiefe ihrer Verteilung haben wir die Information der 4-Punkt-Schätzskala auf eine 2-Punkt-Dichotomie zurückgeführt (Symptom vorhanden oder nicht); solche Skalen können korrekterweise mit dem χ^2 - oder einem ähnlichen Test ausgewertet werden. Bei dieser Skalierung ergibt sich z.B. für das Symptom 1 (Übelkeit) die folgende 4-Felder-Tafel:

Symptom 1 (Übelkeit)

	Gruppe 1	Gruppe 2
Symptom vorhanden (+)	17	24
Symptom nicht vorhanden (-)	11	9

Weiterführende Berechnungen erübrigen sich jedoch, da die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu gering waren. Die 0-Hypothese, die diesem statistischen Verfahren zugrunde lag und die besagt, daß zwischen beiden Versuchsgruppen kein Unterschied besteht, konnte also in keinem Fall widerlegt werden.

c. Da vermutet werden konnte, daß gerade in den ersten Behandlungswochen sich die Wirksamkeit des Präparats am besten zeigen würde, wurden in ähnlicher Weise 4-Felder-Tafeln für die ersten beiden Wochen und nach Stadien (1+2, 3+4) differenziert erstellt. Ein deutlicher Unterschied zugunsten der Wirkstoffgruppe ergab sich nur bei Symptom 5 (Müdigkeit) :

Symptom 5 (Müdigkeit)

	Gruppe 1	Gruppe 2
+	21	17
-	6	14

Bei der Placebogruppe waren 6 = 21 % beschwerdefrei, bei der Wirkstoffgruppe 14 = 42 %. Der Unterschied ist nach FISHER'S EXACT PROBABILITY noch nicht abzusichern. Allerdings würde man bei diesem spezifizierten Skalentypus, um einen Unterschied von 50 % als signifikant nachzuweisen, eine Gesamtstichprobe von 100 Patientinnen benötigen.

(3) Der Untersuchende hatte den Eindruck, daß die Befindens- und Besserungsbekundungen der Patientinnen von Gruppe 2 spontaner kamen. Darüber hinaus waren sich die Stationsschwestern aller 3 Strahlenstationen in der Überzeugung einig, noch nie so wenig schwere Strahlenkaterfälle erlebt zu haben wie während der Dauer des Versuchs. Die Verabreichung in Form von Suppositorien wurde günstig aufgenommen; der Hauptgrund hierfür war, daß der ohnehin stark strapazierte Magen-Darm-Trakt der Patientinnen noch durch zahlreiche orale Medikamente belastet wird.

Die Versuchspersonen begrüßten allgemein den Umstand, speziell wegen des Strahlenkaters betreut zu werden. Dies und die Tatsache, daß sich der Strahlenkater häufig zimmerweise manifestierte, deuten auf eine bedeutende Rolle der psychisch-vegetativen Verfassung als Entstehungs-Ursache hin.

VI. Die 0-Hypothese konnte in keinem Fall verworfen werden. Dies will über die Wirksamkeit von CORTIGARANT nicht viel besagen, da wegen der ungünstigen Verteilungsform der Schätzskalen verhätnismäßig unempfindliche Signifikanztests ausgewählt werden mußten. Es zeigte sich aber ein gewisser Trend zugunsten der Wirkstoffgruppe, vor allem beim Symptom Müdigkeit. Dieser Trend ist umso höher zu veranschlagen, als die Ausgangslage (s. Punkt III, (1)) die Placebo-Gruppe begünstigt. Es ist wohl auch zu berücksichtigen, daß von den 5 unauswertbaren Fällen, die auf Grund schwerster Symptome "unerlaubte" Medikamente erhielten, 4 der Placebo-Gruppe angehörten.

Mehrere subjektive und objektive Anzeichen sprechen also für die Wirksamkeit des Präparats.

Die vorliegende Untersuchung kann somit als Pilot-Studie betrachtet werden, auf der aufbauend eine neue Untersuchung begonnen werden könnte; diese erbrächte eine neuerliche Entscheidungsmöglichkeit über das Verwerfen oder Akzeptieren der 0-Hypothese. Die neue Untersuchung

(1) sollte nur noch eine Dichotomie Vorhanden/ Nicht vorhanden aufweisen,

(2) müßte etwa doppelt soviele Versuchspersonen erfassen,

(3) könnte eventuell auf die ersten beiden Behandlungswochen beschränkt sein,

(4) sollte nach Ansicht des Untersuchenden mit einer Tagesdosis von 9 mg (3 statt 2 Suppositorien) durchgeführt werden. Bei dieser Kortikoidmenge hätte dann eine genaue Kontraindikationsstellung- Thromboseneigung, Diabetes, Infektabwehrlage ect. - zu erfolgen.

V. Zusammenfassung

An 61 wegen Kollumkarzinom strahlenbehandelten Patientinnen wurde über den Zeitraum von 9 Monaten ein Doppelblindversuch mit dem NNR-Präparat CORTIGARANT durchgeführt, um dessen Wirksamkeit bei Strahlenkater zu prüfen. Die Dosis betrug 6 mg standardisierten Nebennierenrindengesamtextrakt/die und wurde in Form von 2 Suppositorien während der gesamten Behandlungsdauer verabreicht. Die Patientinnen wurden täglich von derselben Person nach ihren Beschwerden gefragt, das Ergebnis in Fragebogen eingetragen. Die statistische Auswertung erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Placebo- und der Wirkstoffgruppe. Mehrere subjektive und objektive Anzeichen sprachen jedoch für ein günstigeres Abschneiden der letzteren, so daß eine neue Untersuchung bei abgewandelten Bedingungen lohnend erscheint.

VI. Literaturverzeichnis

BACQ, Z.M., und ALEXANDER, P., Grundlagen der Strahlenbiologie (1958)

BARGMANN, zitiert nach WISKEMANN, A.

COMSA, J., Die endokrinen Drüsen im experimentellen Strahlensyndrom, I. und II. Teil; Strahlentherapie Bd. 126 (1965), S. 366 u. S. 541

CRAMER, zitiert nach FREYER, B.

ELLINGER, zitiert nach WISKEMANN, A.

FREYER, B., Klinische Erfahrungen über die Wirkung von Prednisolon auf die allgemeine Strahlenreaktion (sog. Strahlenkater), auf strahlenbedingte hämatologische Veränderungen und auf die Tumorkachexie; Strahlentherapie Bd. 110 (1959), S. 401

HIRSCH, zitiert nach WISKEMANN, A.

KÄRCHER, K.-H., Neue Gesichtspunkte zur Steroidtherapie der Strahlenreaktion Bd. 109 (1959), S. 58

KARLSON, P., Kurzes Lehrbuch der Biochemie (4. Aufl., 1964)

KLEIBEL, F., Erfahrungen mit dem Kombinationspräparat Adeptolon zur Behandlung von Strahlenfolgereaktionen; Strahlentherapie Bd. 117 (1962), S. 288

KLISS und

KLOUWEN, zitiert nach KÄRCHER, K.-H.

KUSCHINSKY, G., und LÜLLMANN, H., Pharmakologie (2. Aufl., 1966)

LIENERT, G.A., Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik (1. Aufl., 1962)

MAINLAND, D., Elementary Medical Statistics (2. Aufl., Philadelphia, 1963)

MARTIUS, H., Lehrbuch der Gynäkologie (8. Aufl., 1964)

MIGHURST, zitiert nach KÄRCHER, K.-H.

MORCZEK, A., und NEUMEISTER, K., Die Nebenreaktionen unter der Bestrahlung und ihre Behandlung; Strahlentherapie Bd. 121 (1963), S. 349

RIES, J., und BREITNER, J., Strahlenbehandlung in der Gynäkologie (1959)

SELYE, H., Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom (1953)

SOOST, H.-J., Untersuchungen zum unterschiedlichen Verlauf bösartiger Geschwülste des weiblichen Genitale unter besonderer Berücksichtigung strahlenbehandelter Collum-Carcinome; Habilit.-Schrift, München 1965

STURM und VIETEN, zitiert nach WISKEMANN, A.

WISKEMANN, A., Experimenteller Beitrag zur Behandlung der lokal entzündlichen und allgemeinen Röntgenreaktion mit ACTH und Cortisonderivaten; Strahlentherapie Bd. 112 (1960), S. 188

Fragebogen
Doppelblindversuch CORTIGARANT-Suppositorien
bei Strahlenkater

1 2 3

Krankenblatt Nr. R 32 907

	Tag	Monat	Jahr
Aufnahmedatum	17	05	67

4./5. Name der Patientin W I (erste 2 Buchstaben des Familiennamens) Vorname ANNA

4 5

6. **Behandlungsgruppe**
A: Familienname A – K = Charge AK = 1
B: Familienname L – Z = Charge LZ = (2)
C: Nicht auswertbar = 3

6

	Tag	Monat	Jahr
Geburtsdatum der Patientin	27	10	20

7. **Altersgruppe**

1 = 0 – 20 Jahre
2 = 21 – 30 Jahre
3 = 31 – 40 Jahre
(4) = 41 – 50 Jahre
5 = 51 – 60 Jahre
6 = 61 – 70 Jahre
7 = mehr als 71 Jahre

7

8. **Endokriner Status**

(1) = geschlechtsreif
2 = Klimakterium
3 = nach Menopause

8

9. **Allgemeinzustand**

1 = gut
(2) = mäßig
3 = stark reduziert
4 = kachektisch

9

10. **Klinisches Stadium des Cervix-Ca**

1 = Stadium I
(2) = Stadium II
3 = Stadium III
4 = Stadium IV

10

	Tag	Monat	Jahr
1. Einlage am	22	05	67
2. Einlage am	05	06	67
3. Einlage am	19	06	67

Blutbefunde

Bei Aufnahme

11./12.	Leukozytenzahl	9 200
13./14.	Segmentkernige	40 %
15./16.	Jugendliche u. Stabkernige	/ %
17./18.	Lymphozyten	54 %
19./20.	Eosinophile	2 %

Am 20. Behandlungstag

21. 22.	Leukozytenzahl	7 400
23./24	Segmentkernige	46 %
25./26.	Jugendliche u. Stabkernige	1 %
27./28.	Lymphozyten	39 %
29./30.	Eosinophile	11 %

Am 36. Behandlungstag

31./32.	Leukozytenzahl	7 500
33./34.	Segmentkernige	57 %
35. 36	Jugendliche u. Stabkernige	3 %
37./38.	Lymphozyten	23 %
39./40	Eosinophile	15 %

11 12
13 14
15 16
17 18
19 20
21 22
23 24
25 26
27 28
29 30
31 32
33 34
35 36
37 38
39 40

1) Bestrahlungstage ankreuzen

2) Grad der Beschwerden: 0 = 0
1 = +
2 = ++
3 = +++
4 = - - - + +

3) erlaubte Medikamente
1 = 1 Normaldosis/die
2 = 2 Normaldosen/die
3 = 3 Normaldosen/die

nicht erlaubte Medikamente nur am jeweiligen Tag ankreuzen.

Behandlungstage

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	Summe
1) **Bestrahlungstage**	X	X	X			✳		X		X			X	X	X	X				✳		X	X						X	X	X	X			✳		X	
2) **Beschwerden**																																					
41/42 Übelkeit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2	1	2	1	1	
43/44 Erbrechen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
45/46 Appetitlosigkeit	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	2	1	2	2	2	0	0	0	0	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	
47/48 Diarrhoe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
49/50 Müdigkeit	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1	1	
51/52 Schlafstörung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53/54 Schwindel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
55/56 Obstipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
57/58 Blähungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3) **Medikamente:** a) erlaubte																																					
62/63 Analg. u. Spasmol.																				2	2	2	2	2	1	→											
64/65 Hypnot. oral																																					
66/67 Hypnot inj.																																					
68/69 Herz-Kreisl. P.	1/2	→																																			
70/71 Laxantien																																					
72/73 Antidiarrh.																																					
b) unerlaubte																																					
NNR-Präparate																																					
Antiemetika																																					
Antihistaminika																																					

41 42
43
45 46
47 48
49 50
51 52
53 54
55 56
57 58
59 60 61
62 63
64 65
66 67
68 69
70 71
72 73
74 75 76
77 78 79

Weitere Behandlungstage

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	Summe
1) **Bestrahlungstage**	X																																				
2) **Beschwerden**																																					
41/42 Übelkeit	1	0	0	0																																	
43/44 Erbrechen	0	0	0	0																																	
45/46 Appetitlosigkeit	1	2	1	1																																	
47/48 Diarrhoe	0	0	0	0																																	
49/50 Müdigkeit	0	0	0	0																																	
51/52 Schlafstörung	0	0	0	0																																	
53/54 Schwindel	0	0	0	0																																	
55/56 Obstipation	0	0	0	0																																	
57/58 Blähungen	0	0	0	0																																	
3) **Medikamente:** a) erlaubte																																					
62/63 Analg. u. Spasmol.	2	2	2	2																																	
64/65 Hypnot. oral																																					
66/67 Hypnot inj.																																					
68/69 Herz-Kreisl. P.	½	½	½	½																																	
70/71 Laxantien																																					
72/73 Antidiarrh.																																					
b) unerlaubte																																					
NNR-Präparate																																					
Antiemetika																																					
Antihistaminika																																					

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Oberarzt Dr. med. habil. Hans Jürgen Soost verpflichtet, der sich stets mit Geduld und Verständnis meiner zahlreichen Probleme angenommen hat.

LEBENSLAUF

Am 20. 5. 1943 wurde ich in Friedrichshafen am Bodensee als Sohn des praktischen Arztes Dr. Carl Hartmann und seiner Ehefrau Irene, geb. Kraus, geboren. Im Dezember des Jahres 1943 siedelten meine Eltern in die Nähe von Wasserburg am Inn über. Nach dem Besuch der Volksschule Sankt Leonhard im Kreise Wasserburg folgten zwei Jahre an der Wasserburger Luitpold-Oberrealschule. Anschließend besuchte ich sieben Jahre lang die Josef-Hofmiller-Oberrealschule in Freising. Dort legte ich im Juni 1962 die Reifeprüfung ab.

Seit dem Wintersemester 1962 bin ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert. 1964 legte ich das Vorphysikum und 1965 das Physikum ab. Ich beendete mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen am 16. Dezember 1968 und der Promotion am 17. Dezember 1968.